

分子内Double Michael反応を活用する二種のアロイドAtisineとTacamonineの合成

著者	鈴木 真
号	443
発行年	2001
URL	http://hdl.handle.net/10097/15386

氏 名 (本籍) ^{すず}鈴 ^き木 ^{まこと}真

学 位 の 種 類 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 薬 第 4 4 3 号

学位授与年月日 平 成 13 年 6 月 20 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 分子内 Double Michael 反応を活用する二種のアルカロイド Atisine と Tacamonine の合成

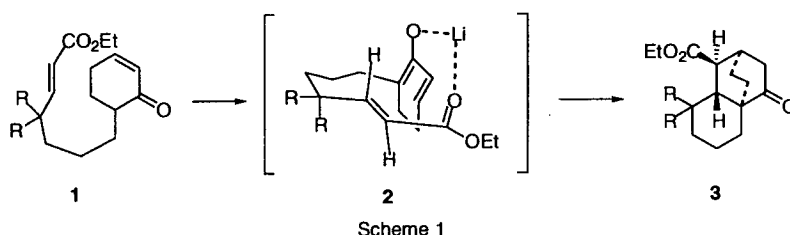
論文審査委員 (主 査)
教授 井 原 正 隆 教授 小笠原 國 郎

教授 山 口 雅 彦

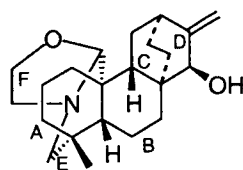
論文内容要旨

はじめに

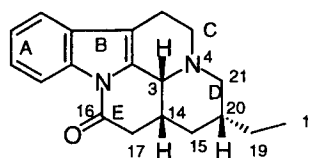
薬理活性を持つ天然物の多くは、多環構造及び複数の不斉中心を持っており、これらの合成には立体選択的に進行する反応が要求される。1983年に福本、井原らによって報告された分子内 Double Michael 反応は立体選択的に収率良く反応が進行し、同時に複数の不斉中心の配置を制御出来る。(Scheme 1)



分子内 double Michael 反応は主に 3 条件あり、第 1 の反応条件はリチウム塩基を低温で作用させるもので、スピロ融合した bicyclo[2.2.2]octane 骨格を立体選択的に構築する方法として優れている。第 2 の反応条件は TMSCl , Et_3N 及び ZnCl_2 と加熱させる方法、及び、第 3 の反応条件は Et_3N 存在 TBSOTf と低温で処理する方法であり、両者とも橋頭位に窒素原子を持つ多環性複素環の合成に優れている。



Atisine 4



Tacamonine 5

Atisine (4)は、*Aconitum heterophyllum* より単離されたアコニチンアルカロイドであり、解熱、強壮薬として用いられ、特にマラリア等の発熱による衰弱に使用されてきた。この BCD 環部に相当する bicyclo[2.2.2]octane 骨格の構築に分子内 double Michael 反応の第 1 反応条件を用いて高立体選択的に合成する検討を行った。

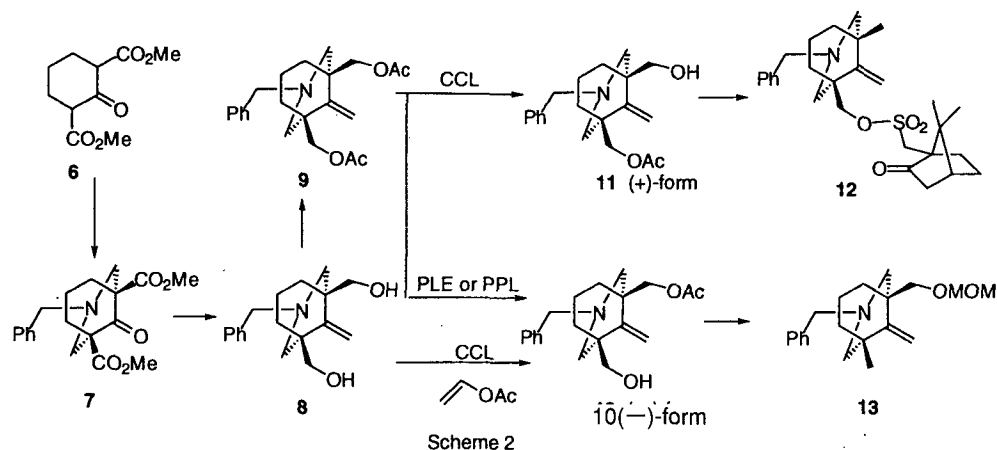
一方、tacamonine (5)は *Tabernaemontana eglandulosa* より単離されたインドールアルカロイドであり、ムスカリン M_2 レセプターに対し拮抗作用を持つことが知られている。CD 環部の橋頭位に窒素原子を持つ多環性複素環である tacamonine (5) は、この骨格構築に先に述べた分子内 double Michael 反応の第 3 の反応条件を用いて合成する検討を行った。

第一章 Atisine の全合成

第一節 酵素反応を利用した不斉合成

メソ型の azabicyclo[3.3.1]nonane 環を反応基質とした酵素反応による天然型 atisine (4) の合成中間体の不

斉合成を検討した。dimethyl cyclohexanone-2,6-dicarboxylate (**6**) に double Mannich 反応を行い AE 環部となるアザビシクロ体 (**7**) を合成した。更にジオール (**8**) 及びジアセテート (**9**) とした後、酵素による加水分解及び不斉アセチル化反応を検討した結果、CCL を用いた不斉アセチル化反応において光学純度ほぼ 100 % e.e. で (–)-モノアセテート (**10**) を得ることに成功した。(+)–モノアセテート (**11**) より変換した camphorsulfonyl ester (**12**) の X 線結晶解析により絶対構造を確認した後、(–)-モノアセテート (**10**) より 3 工程で atisine の合成中間体 (**13**) に変換した (Scheme 2)。

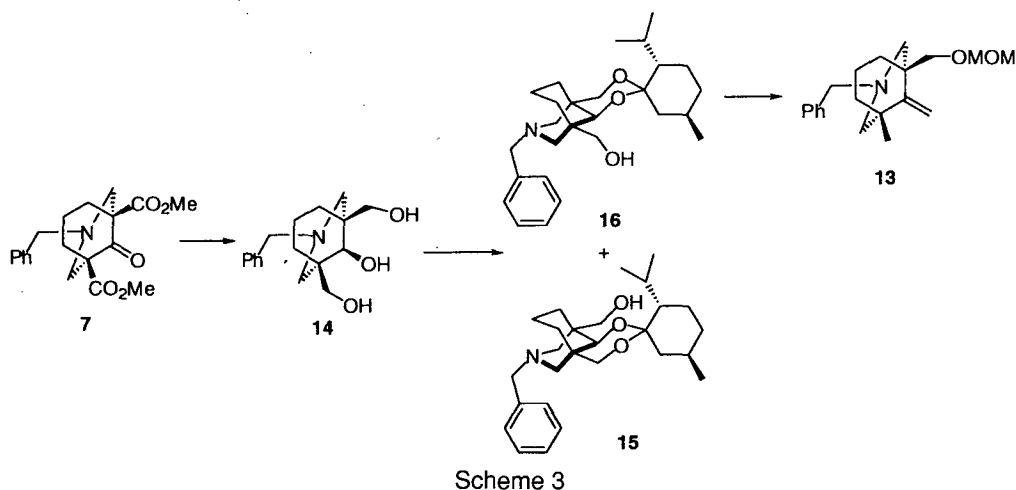


第二節 ジアステレオ選択的不斉ケタール化を用いた不斉合成

メソ型構造を持つ β -トリオール (**14**) よりジアステレオ選択的な手法にて光学活性な合成中間体 (**13**) に導くことを検討した。即ち、 β -トリオール (**14**) と光学活性なケトンと反応させて熱力学的な支配を受けやすい環状ケタールを形成させた。

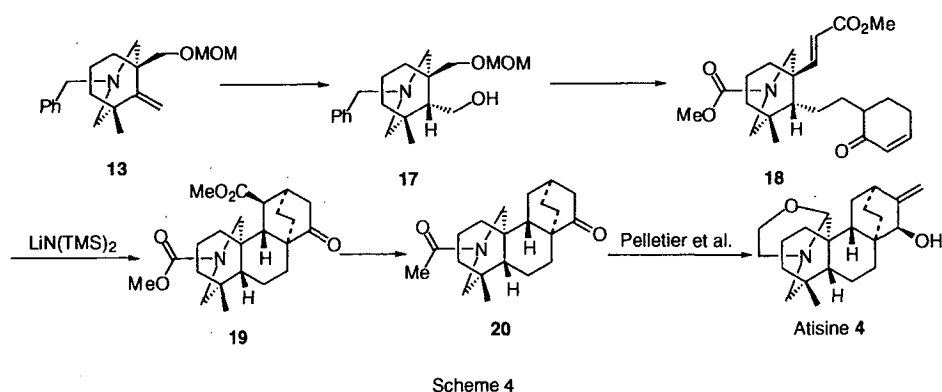
Azabicyclo[3.3.1]nonane 体 (**7**) より導かれる β -トリオール (**14**) を *l*-menthone と野依法によるケタール形成反応条件に付すと、**15** と **16** が収率 94 % 生成比率が 2.1 で生成した。更に微量成分である **16** から光学活性中間体 (**13**) に導いた (Scheme 3)。

以上のことから *l*-menthone の対掌体を用いるならば、目的とする光学異性体を主生成体として合成出来ることが明らかになった。



第三節 Atisine の全合成

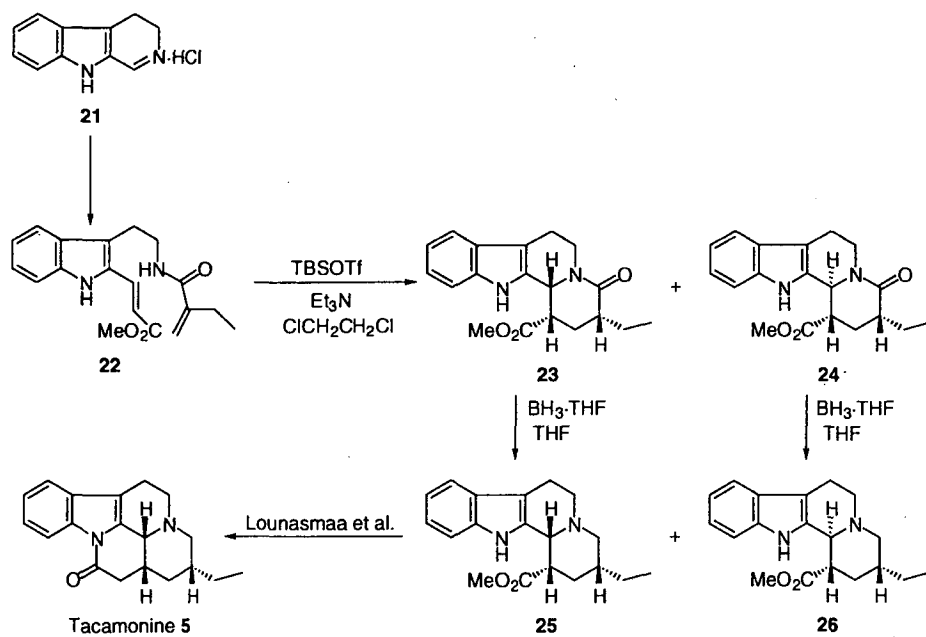
第一節及び第二節で合成した光学活性体 (**13**) を用いて、CD 環部である bicyclo[2.2.2]octane 骨格を分子内 double Michael 反応で構築する atisine の全合成を検討した。光学活性中間体 (**13**) の β 側への立体選択的なヒドロホウ素化を検討した結果、反応系内で diborane を *in situ* に発生させてヒドロホウ素化を行うと、選択的に 9R-ヒドロキシメチル体 (**17**) を単離収率 78% で得ることが出来た。



次いで必要な炭素骨格を導入して enone-ester (**18**) とし、この **18** を塩基に $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ を用いた分子内 double Michael 反応を行い、bicyclo[2.2.2]octane 骨格を持つ五環性化合物 (**19**) の合成を検討した。溶媒等の影響を検討した結果、非極性反応条件下が最も良好であり、収率 58% で **19** を立体選択的に得た。これを既に Pelletier らによって atisine (**4**) に変換されているアセトアミド (**20**) へと導き、ここに天然型 atisine (**4**) の形式的不斉全合成を達成する事が出来た (Scheme 4)。

第二章 (±)-Tacamonine の全合成

Tacamonine (**5**) を α, β -unsaturated amide-ester (**22**) の分子内 double Michael 反応を用いる方法で合成する検討を行った。文献既知体 (**21**) より α, β -unsaturated amide-ester (**22**) に導き、これを分子内 double Michael 反応に付した。目的物 (**23**) が得られたのは $\text{TBSOTf} \cdot \text{Et}_3\text{N}$ を用いる反応条件だけであった。同時に立体異性体 (**24**) が得られ、それぞれを還元して四環性化合物 (**25**) 及び (**26**) を合成した。**26** に関しては HCl 塩の X 線結晶解析により、立体構造を確認した。又、四環性化合物 (**25**) は既に Lounasmaa らによって tacamonine (**5**) に変換されており、ここにその形式的簡易全合成を達成する事が出来た (Scheme 5)。しかしながら、この合成ルートは短工程だが、全般に反応収率が低いので、今後、反応条件の改善が必要である。同時に、本研究ではラセミ体合成であるので、分子内 double Michael 反応時に不斉誘起を行う手法を取り入れて天然型 tacamonine (**5**) の合成を行っていくことが望まれる。



Scheme 5

審査結果の要旨

分子内 double Michael 反応は立体選択的に収率良く反応が進行し、同時に複数の不斉中心の配置を制御できることから、生理活性天然物の多環構造及び複数の不斉中心を構築するのに適する反応である。本研究では atisine の BCD 環部に相当する bicyclo[2.2.2]octane 骨格の構築及び tacamonine の橋頭位に窒素原子を持つ CD 環部の構築に分子内 Double Michael 反応を適用し、その全合成を検討した。

Atisine の全合成においては dimethyl cyclohexanone-2,6-dicarboxylate に double Mannich を反応を行い AE 環部となるメソ型の azabicyclo[3.3.1]nonane 環を合成し、出発原料とした。これよりリパーゼを用いた不斉アセチル化反応あるいは *l*-menthone を用いたジアステレオ選択的不斉ケタール化反応を経由して光学純度 100 % e.e. の atisine 合成中間体の不斉合成を行った。なお、絶対構造は camphorsulfonyl ester に変換し X 線結晶解析により確認している。

上記の atisine 合成中間体からは立体選択的なヒドロホウ素化を行った後、必要な炭素骨格を導入して α, β -unsaturated enone-ester に導いた。次いで、これに対しリチウムヘキサメチルジシラジッドを用いた分子内 double Michael 反応を行い、bicyclo[2.2.2]octane 骨格を持つ五環性化合物の合成を検討した。溶媒等の影響を検討した結果、非極性反応条件下が最も良好であり、収率 58 % で五環性化合物を立体選択的に得た。これを既に Pelletier らによって atisine に変換されている化合物へと導き、天然型 atisine の形式的な不斉全合成を達成することができた。

Tacamonine の合成では文献既知化合物より 2 工程で α, β -unsaturated amide-ester に導き、これを分子内 double Michael 反応に付した。トリエチルアミンの存在下に *tert*-ブチルジメチルシリルトリフレートで処理することによって目的とする四環性化合物を立体異性体とともに得た。立体異性体は還元した後に、HCl 塩として X 線結晶解析によって立体構造を確認した。目的物はジボランで還元して Lounasmaa らによって tacamonine に変換されている化合物へと導いた。

以上のように分子内 double Michael 反応を活用することによって、複雑な三次元構造を持つアコニチンアルカロイドの一種である atisine の最初の不斉合成を行うと同時に、重要な生理活性を示すインドールアルカロイド tacamonine の簡易合成を達成した。

よって、本論は博士（薬学）の学位論文として合格と認める。